Lane Medical Library

Aus der II. Med. Klinik der Charité. Dir. Prof. Dr. G. v. Bergmann

ÜBER DEN ABLAUF VON LEBERFUNKTIONSSTÖRUNGEN BEI INFEKTIONSKRANKHEITEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

VON

HARRO VOGT

AUS PRENZLAU

Tag der Promotion: 20. 11. 1932.

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN 1932

113

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Gocht

Referent: Priv. Doz. Dr. Stroebe

Korreferent: Prof. Dr. G. v. Bergmann

Von pathologisch-anatomischer Seite sind seit langem makroskopisch und mikroskopisch Veränderungen der Leber bei den verschiedenen Infektionskrankheiten bekannt (*Posselt*). Letzthin hat *Dietrich* histologisch die verschiedenen Reaktionsformen der Leber bei Infektionskrankheiten beschrieben. Er unterscheidet:

1. Verminderte Reaktionsfähigkeit. Sie äußert sich in Lockerung des Zellgefüges, so daß das Zellmosaik im mikroskopischen Bilde verwischt erscheint. Die Endothelzellen sind klein und bieten Zerfallserscheinungen, und in den Leberzellen finden sich Pyknose, Kariolyse, körnige Trübung des Protoplasmas und schließlich Zellnekrose.
2. Die erhöhte Reaktionsfähigkeit. Das Endothel ist vergrößert und vermehrt. In den Zellen treten Resorptionsvakuolen auf. Ferner findet eine Zellneubildung statt; es treten Zellen auf, die mit bestimmten weißen Blutelementen (Granulocyten) Ähnlichkeit haben.
3. Die Erschöpfung der Reaktionsfähigkeit. Das interlobuläre und periacinöse Bindegewebe ist verdichtet und enthält Infiltrate von Lymphocyten. Kurz das Bild der Lebercirrhose.

Grüber schreibt in der neuesten Bearbeitung der „speziellen Infektionsfolgen der Leber", daß Lymphocytenanhäufungen, Leberzellverfettung und herdförmige Nekrosen vorkommen. *Fahr* wies kürzlich auf die proliferative Hepatitis und Cholecystitis bei Scharlach hin. Die Klinik hat bisher der Bedeutung einer Leberfunktionsstörung im Rahmen einer Allgemeininfektion weniger Beobachtung geschenkt, weder für den Verlauf der Erkrankung selbst, noch für etwaige Schädigungen, die sich für die Leberfunktion nach Ablauf eines akuten Infektes ergeben können. Hierher gehören die Beobachtungen beim Scharlach von *Lade*, *Lepehne*, *Hottinger* und *Schlossmann*, *Rosenfeld*, *Schottmüller*. Letzterer beschreibt, daß schon gegen Ende der ersten

oder erst später in der 2. bis 3. Woche der Scharlacherkrankungen eine schmerzhafte Vergrößerung der Leber auftritt, die als eine Leberentzündung, hervorgerufen durch spezifische Toxine des Scharlachstreptococcus angesehen wird. Gerade beim Scharlach ist uns die starke Urobilinurie zu Beginn durchaus geläufig und gehört in differentialdiagnostischer Hinsicht zu einem wesentlichen Kriterium bei der oft schwierigen Erkennung exanthematischer Krankheiten, doch wird sie gleichzeitig nicht immer als Zeichen gestörter Leberfunktion gewertet.

Mit der Hyperurobilinurie bei Infektionskrankheiten hat sich in umfassender Arbeit *Hildebrandt* beschäftigt. *Hildebrandt* konnte bei fast allen von ihm Untersuchten Infektionskrankheiten eine geringere oder stärkere Urobilinurie nachweisen. Beim Typhus abdominalis sah er allmähliches Ansteigen der Urobilinurie, die ihren Höhepunkt in der letzten Fieberwoche hatte, und mit dem Einsetzen der Durchfälle dann schnell wieder abnahm. Beim Scharlach und den Masern verlief die Hyperurobilinurie konform der Temperaturkurve. Die Erysipelpatienten zeigten häufig nach Abklingen des Fiebers noch einige Tage Hyperurobilinurie, was *Saringhausen* auch bei Scharlach feststellen konnte. Sehr gering war die Ausscheidung des Farbstoffs bei Diphtherie und Angina. Die Anginen wiesen nur in $^2/_3$ der Fälle Hyperurobilinurie auf. Weiterhin sind mit Zuckerbelastungsproben Veränderungen in der Kohlehydratassimilationsfähigkeit der Leber festgestellt worden. Wir führen hier nur die Untersuchungen an, die sich mit dem Ablauf der Blutzuckerkurve nach Lävulosebelastung befassen. Während Dextrose auch sicher außerhalb der Leber verarbeitet werden kann, ist die Umformung des Ketozuckers (Lävulose), wie *Isaac* gezeigt hat, eine vornehmliche Funktion der Leber. *Elkeles* und *Heimann* fanden in 3 Fällen von Diphtherie ein abnormes Verhalten der Blutzuckerkurve nach Lävulosebelastung. Ferner konnten *Stroebe*, *Peter*, *Heinicke* und *de l'Epsin* und *Tallermann* zeigen, daß auch bei anderen Infektionskrankheiten die Lävuloseblutzuckerkurve pathologisch verläuft. Die Untersuchung des Harnes nach Lävulosebelastung, wie sie ursprünglich als Leberfunktionsprobe von *Strauss* beschrieben ist, wurde im folgenden deswegen vermieden, da der Ablauf der glykämischen Kurve ein feinerer Test für die Leberfunktion zu sein scheint und damit außerdem der unsichere Faktor der Nierenleistung ausgeschaltet wird.

Über den Nüchternblutzuckerspiegel bei Infektionskrankheiten sind die Angaben verschieden. Nach *Andresen* und *Schmidt* und *Freund* und *Marchand* hält sich der Blutzucker in nicht zu schwer verlaufenden Fällen in normalen Grenzen. Dagegen zeigten sich bei Typhus und Dysenterie erhebliche Steigerungen bis 170 mg%; ja bei einem anergetischen Scharlach fanden die Untersucher sogar 300 mg%.

Nachdem durch die fortschreitende Erkenntnis der letzten Jahre auf dem Gebiete der chemischen Physiologie viele Teilfunktionen der Leber aufgedeckt worden sind, gehört es in der Klinik zu einer schwierigen, ja faßt unerfüllbaren Aufgabe, ein Urteil über die Leberleistung als gesamtes Stoffwechselorgan zu geben. *v. Bergmann* und *Stroebe* haben eingehend darauf hingewiesen, daß es nicht mehr angezeigt erscheint, die Leberfunktion nur nach einer Partialfunktion, etwa der Kohlehydratassimilation, zu beurteilen. *Lichtwitz* hat in seiner „Klinischen Chemie" ein sehr ausführliches Leberfunktionsprüfungsprogramm ent-

worfen, und *Stroebe* hat danach eine für klinische Zwecke brauchbare Vorschrift ausgearbeitet, die nicht zu komplizierte chemische Methoden enthält.

Die folgenden Ausführungen machen es sich zur Aufgabe, an demselben Kranken in möglichst kurzen Zeitabständen mehrere Partialfunktionen der Leber zu prüfen, um auf diese Weise wenigstens annähernd aus der Vielheit der an sich vorhandenen Partialfunktionen einen gewissen Ausschnitt zur Beurteilung der Leberfunktion zu erhalten. Dabei erscheint uns die Prüfung der Kohlehydratassimilation mittels der Lävulosebelastung deswegen von besonderem Wert, weil nur eine gut mit Glykogen gefüllte Leber der Verarbeitung der reichlich angebotenen Kohlehydrate gewachsen ist. Wir können also indirekt bei verzögertem Ablauf der Blutzuckerkurve nach Lävulosebelastung auf einen verminderten Glykogengehalt der Leber schließen. Ferner kann angenommen werden, daß auch für alle anderen Partialfunktionen die reichlich mit Glykogen gefüllte Leber voll leistungsfähig ist.

Störungen im Fettstoffwechsel der Leber sind schwierig zu erfassen. *Seelig* hat kürzlich die Anreicherung von β-Oxy-Buttersäure im Blut bei Kranken mit Icterus simplex beschrieben, was die Bestätigung von *Bloch* und *Scherk* fand. *Stroebe* hat dann auf den Zusammenhang zwischen pathologischer Blutzuckerkurve nach Lävulosebelastung und Ketonämie bei Leberkranken hingewiesen. *Tallermann* untersuchte den Blutzucker nach Lävulosebelastung bei Infektionskrankheiten der Kinder, die mit Ketonurie während des fieberhaften Stadiums einhergingen. Er weist darauf hin, daß die Ketonurie nicht nur mit einem Hungerzustand der Kinder in Verbindung steht, sondern auf eine Störung im Fettstoffwechsel zu beziehen ist. Wir betonen an dieser Stelle ausdrücklich, daß wir bei den folgenden Untersuchungen an Erwachsenen stets für eine ausreichende Kohlehydratzufuhr gesorgt haben. Bei Schwerkranken wurde durch reichliche Gaben von Maizena-Nährzucker und Fruchtsäften nachgeholfen. Es gilt also die Steigerung des Acetons und besonders der β-Oxy-Buttersäure im Blut als ein Zeichen des gestörten Fettstoffwechsels in der Leber. Denn die Leber ist sicher die hervorragende, wenn nicht sogar die einzige Bildungsstätte der Ketonkörper (Literatur s. bei *Stroebe*).

Um ein Urteil über den Gallenfarbstoffwechsel zu erhalten, wurde schließlich neben der Untersuchung des Harns auf Urobilinogen und Urobilin die Bilirubinbelastungsprobe nach *v. Bergmann* und *Eilbott* durchgeführt. Schon aus älteren Untersuchungen ist bekannt, und von dem von uns verwandten Bilirubin (Homburg) von *Stroebe* gezeigt, daß nach intravenöser Injektion des Farbstoffes die Galle mit Bilirubin angereichert wird und im Tierversuch am Gallenfistelhund fast quanti-

tativ die eingespritzte Menge aus der Galle wiedergewonnen werden kann. Die Exkretion des Bilirubins durch die Galle ist eine spezifische Leberfunktion. Dabei kommt dem epithelialen Parenchym der Leber der wesentliche Teil der Leistung zu, während das reticulo-endotheliale System außerhalb der Leber und auch innerhalb des Organs dabei keine wesentliche Rolle spielt (*Stroebe*). Das muß hier deswegen besonders hervorgehoben werden, weil wir mit veränderten Leistungen des reticulo-endothelialen Systems im akuten Infekt zu rechnen haben.

Die Technik der Untersuchungen.

1. Die Lävulosebelastung.

Der Patient ist nüchtern und bekommt 100 g Lävulose (Schering) in 300 ccm Tee oder Wasser, gewöhnlich mit Citronensaft, zu trinken. Vor der Belastung, $^1/_4$ Stunde danach und dann noch 3mal in Abständen von $^1/_2$ Stunde wurde aus der Fingerbeere Blut zur Blutzuckerbestimmung (nach *Hagedorn-Jensen*) entnommen. Es wird also der Ablauf der Blutzuckerkurve über $2^1/_4$ Stunden beobachtet. Steigerungen über 30 mg vom Ausgangswert werden nach *Grafe*, *Stroebe* und *Tallermann* als Zeichen gestörter Leberfunktion gewertet (Literatur siehe *J. Freund*). Es ist nicht notwendig, wie uns neuere Untersuchungen gezeigt haben, 100 g Lävulose zu geben, es genügen 50 g vollständig, um denselben Kurvenverlauf hervorzurufen. Blutzuckerkurven können dann nicht als beweisend für Leberfunktionsstörung angesehen werden, wenn die Patienten infolge des stark süßlichen Geschmackes Übelkeit oder Brechreiz bekommen, da infolge Störungen der Magenmotilität die Entleerung der Zuckerlösung aus dem Magen verändert wird (*Stroebe*). Nach jeder Belastung wird der Urin in zwei 6stündigen Portionen auf Lävulose untersucht.

2. Die Acetonbestimmung.

Die Bestimmung des Aceton und der β-Oxy-Buttersäure wird nach der Methode von *Engfeldt* und *Pinkussen* angestellt. Die Normalwerte im Vollblut betragen nach *Engfeldt*, *Seelig*, *Kugelmann*, *Stroebe*, *Scherk* u. a. für Aceton 0,5—2,5 mg%, für β-Oxy-Buttersäure 1,0—5,5 mg%.

3. Die Bilirubinbelastung.

Dem nüchternen Patienten werden entsprechend der Vorschrift von *Eilbott* 50 mg Bilirubin (Homburg) in 10 ccm 5proz. Sodalösung intravenös injiziert. Vor der Injektion, 3 Minuten und 4 Stunden nach der Injektion werden je 4 ccm Blut auf 1 ccm 3,8proz. Natriumcitratlösung aus einer Vene entnommen, und zwar nicht aus der Vene, in die injiziert worden ist. Von den 3 Blutproben wird je 1 ccm Plasma abpipettiert, mit Aceton ausgefällt und bei langsamer Umdrehung zentrifugiert. Nach der Vorschrift von *Eilbott* wird dann, vom endogenen Bilirubinspiegel ausgehend, der relative Zuwachswert nach der Injektion und nach 4 Stunden berechnet. Ein Rückstand im Plasma von mehr als 10% der injizierten Menge nach 4 Stunden ist nach *Eilbott*, *Stroebe* und *Siedhoff* als pathologisch anzusehen.

4. Urobilin und Urobilinogen.

Der Urin (Probe aus der gesammelten Menge des Nachtharnes) wird täglich untersucht, das Urobilinogen wird nachgewiesen mit dem Ehrlichschen Dimethylaminobenzaldehyd, das Urobilin mit *Schlesingers* alkoholischer Zinkacetatlösung.

Sämtliche Untersuchungen werden an 2 aufeinanderfolgenden Tagen im Fieber und etwa 3—4 Tage nach der Entfieberung durchgeführt.

Durch diese Untersuchungsanordnung wird die Leberfunktion nach 3 verschiedenen Gesichtspunkten, nämlich Kohlehydratassimilation (Lävulose-Blutzuckerkurve), Gallenfarbstoffwechsel (Bilirubinbelastung und Harnurobilinkörper) und Fettstoffwechsel (Ketonämie) geprüft.

Ergebnisse:

Die Störungen in der Kohlehydratassimilation äußerten sich nur in dem hohen Blutzuckeranstieg und verzögerten Abfall zum Ausgangswert nach der Belastung. Präexistierende Glykosurie bestand bei keinem Patienten, ebenso konnte niemals Lävulosurie nach der Belastung nachgewiesen werden. Die Ergebnisse bestätigen also die Ansicht *Schirokauers*, *Hetényis* und *Liebmanns*, die das gelegentliche Auftreten einer Glykosurie nach der Belastung mehr auf die Herabsetzung der Nierenschwelle als auf eine Leberschädigung zurückführen. Unsere Werte für den Nüchternblutzuckerspiegel stimmen nicht vollständig mit den Ergebnissen früherer Untersucher überein. *Andresen* und *Schmidt* fanden beim Erysipel konform der Temperatur eine Steigerung des Nüchternblutzuckers, beim Typhus zur Zeit der Continua ebenfalls einen erhöhten, und beim anergetischen Scharlach sehr hohe Nüchternwerte bis 300 mg%. Wir finden dagegen, gleich um welche Krankheit es sich handelt und wie hoch die Temperaturen waren, stets normale Nüchternwerte im Blut. Der Verlauf der Blutzuckerkurve erscheint uns in der Tat als bestes Kriterium für die Kohlehydratassimilation in der Leber. Denn hierin stimmen unsere Ergebnisse mit denen anderer Untersuchungen, wie sie z. B. von *Grafe*, *Tallermann* und vielen anderen angestellt wurden, überein. Bei allen Patienten zeigt die Blutzuckerkurve im Fieber einen steileren Verlauf als nach der Entfieberung. Jedoch kann nicht in allen Fällen aus dem absoluten Wert der Steigerung über den Nüchternblutzucker auf eine Leberschädigung im Fieber geschlossen werden. Denn bei 3 Patienten (Fall 4, 7 und 10) beträgt die Steigerung vom Ausgangswert nicht über 30 mg. Dagegen finden sich bei den übrigen 8 Patienten höhere Steigerungen. Bei diesen kann also auf eine Störung in der Kohlehydratassimilation in der Leber geschlossen werden. Nach der Entfieberung war nur in einem Falle noch eine leichte Störung im Kohlehydratstoffwechsel vorhanden (Fall 11). Bei einem Vergleich der pathologisch verlaufenden Blutzuckerkurven sieht man, daß alle im Prinzip einen gleichen Verlauf zeigen. Die Kurven steigen nach der Belastung mehr oder weniger steil an und kehren zum größten Teil nicht wie die Normalkurven nach $2^1/_4$ Stunden zum Ausgangswert zurück. Nach 2 Stunden ist der Nüchternwert in keinem Falle erreicht. Das Maximum der Hyper-

glykämie liegt bei allen Kurven verschieden, doch gewöhnlich innerhalb der $2^1/_4$ Stunden, während deren der Blutzucker kontrolliert wurde. Die einzige Ausnahme bietet Fall 1. Hier liegt der höchste Wert nach $2^1/_4$ Stunden.

Bei dem oben erwähnten Fall 11 handelt es sich um eine mittelschwere Diphtherie. Das Allgemeinbefinden des 19jährigen Patienten war in der Fieberperiode stark beeinträchtigt. Er bekam 2mal 8000 E. Diphtherie-Heilserum zur Hälfte intramuskulär und zur Hälfte intravenös. Postdiphtherische Lähmungen, ein Serumexanthem oder andere Komplikationen traten bei dem Patienten nicht auf. Hier zeigt sich 10 Tage nach der Entfieberung noch eine Störung in der Kohlehydratassimilation. Nach der Belastung finden wir eine Steigerung von 31 mg über den Nüchternwert, während Galle- und Fettstoffwechsel keine Abweichungen mehr zeigen. Es bleibt bei diesem Patienten eine latente Hepatopathie im Sinne v. Bergmanns nach dem Infekt bestehen. Die Frage eines etwaigen Zusammenhanges mit der Seruminjektion bleibt unentschieden, wenn auch die Nachuntersuchung gerade am 10. Tage nach der Seruminjektion stattfand. Von *Stroebe* konnte bisher der Nachweis einer latenten Hepatopathie unmittelbar nach Ablauf einer Infektionskrankheit mittels der Lävulosebelastung nicht geführt werden, dagegen fand *Stroebe* ein Fortbestehen der Störung im Kohlehydratstoffwechsel nach Ablauf ikterischer Hepatopathien und nach Schwangerschaftstoxikosen.

Eine vollkommen normal verlaufende Zuckerkurve im Fieber und nach der Entfieberung finden wir bei 3 Patienten (Fall 4, 7 und 10). Wenn auch bei diesen 3 Kranken der Verlauf der Kurve im Fieber und nach der Entfieberung verschieden ist und gerade im Fieber sich eine steilere Verlaufsart findet, so kann trotzdem im Vergleich zu vielen Untersuchungen an Lebergesunden nicht auf eine Leberschädigung geschlossen werden, da wir als Grenzwert für den Gesunden eine Steigerung bis 30 mg vom Ausgangswert annehmen.

Die Untersuchungen der Ketonämie haben ergeben, daß eine wesentliche Steigerung des Blutacetonspiegels im fieberhaften Stadium der Infektionskrankheiten nicht vorhanden ist. Die Werte liegen meistens an den oberen Grenzen der Norm. Nur in Fall 2, 6, 8, 9 und 11 überschreiten sie den Wert von 2,5 mg%. Dagegen fand sich gelegentlich, ähnlich wie es auch bei Leberkranken zu sein pflegt, eine erhebliche Steigerung der β-Oxy-Buttersäure im Blut (Fall 2, 6, 8 und 11). Worauf im einzelnen stoffwechselmäßig der Unterschied zwischen der geringen Anreicherung von Aceton und der sehr viel beträchtlicheren von β-Oxy-Buttersäure beruht, läßt sich nicht entscheiden. In allen Fällen ist nach der Entfieberung die Ketonämie wieder verschwunden. Wir haben also nach der Entfieberung keine Störung der Fettverbrennung mehr

nachweisen können. Wesentlich erscheint, daß überall bei vorhandener Ketonämie, mit einer Ausnahme — bei Fall 4 beträgt die Blutzuckersteigerung nach Lävulosebelastung nur 27 mg über den Nüchternwert —, ein pathologischer Verlauf der Blutzuckerkurve nach Lävulosebelastung vorhanden ist. Es ist also die Störung der Fettverbrennung im Fieber, unabhängig von einem Hungerzustande, an eine Störung der Kohlehydratassimilation gebunden.

Eine weitere Möglichkeit, sich ein Bild von dem Grade der Leberschädigung zu machen, war in der Bilirubinbelastung gegeben. Ein erhöhter Spiegel des endogenen Bilirubins ist bei keinem Patienten festgestellt worden. Die Nüchternbilirubinwerte liegen ausschließlich unter 1 mg%, obgleich die angewandte Methode, das Colorimetrieren gegen Kaliumbichromatlösung, eher zu hohe Werte angibt, da die Lipochrome mitbestimmt werden. Wendet man jedoch die Belastungsprobe mit Bilirubin an, so zeigt sich, daß im fieberhaften Stadium die Leber der Mehranforderung häufig nicht gewachsen ist, sondern eine stärkere Bilirubinretention im Blut als bei Gesunden nach Ablauf von 3 Stunden resultiert. Bis auf eine Ausnahme (Fall 10) findet sich stets diese Störung der Bilirubinexkretion im Fieber. Bei dem einen Fall, der im Fieber keine erhöhte Bilirubinretention zeigte, handelte es sich um einen klinisch leicht verlaufenden Scharlach, der außer der febrilen Hyperurobilinurie auch keine Störungen im Kohlehydratstoffwechsel zeigte. Da bei den untersuchten Patienten, wie oben erwähnt, keine sichtbaren Zeichen einer Exkretionsstörung für Gallenfarbstoff bestanden (normaler endogener Bilirubinspiegel, keine Bilirubinurie), aber nach der Belastung mit Bilirubin solche auftrat, muß man nach den einleitenden Ausführungen über die Bilirubinbelastung eine Leberzellschädigung annehmen, die sich unter der besonderen Bedingung der Belastung in einer Störung der bilirubinausscheidenden Partialfunktion der epithelialen Leberzellen ausdrückt. Die Befunde sind somit eine Bestätigung der Untersuchungen *Stroebes*, der bei einer Reihe von Infektionskrankheiten im Fieber zum Teil beträchtliche Bilirubinretentionen nachweisen konnte. Nach Abklingen des Fiebers und der akuten Krankheitserscheinungen kann ein Bestehenbleiben der Leberschädigung nicht mehr nachgewiesen werden. Dagegen fand *Stroebe* bei einem Scharlachpatienten 6 Wochen nach der Entfieberung noch eine deutliche Bilirubinretention bei der Belastung.

Alle untersuchten Patienten zeigten im Fieber eine gesteigerte Urobilinogenausscheidung (Untersuchung des gesammelten Nachtharnes). Dagegen konnte bei 5 Patienten im Fieber kein Urobilin nachgewiesen werden. Diese 5 Fälle sind auch zum großen Teil leicht verlaufende Infektionen, so daß die Patienten in ihrem Allgemeinbefinden nicht wesentlich beeinträchtigt waren. Allerdings ist unter ihnen ein

Tabelle 1.

Nr.	Name und Alter	Diagnose	Zeit	Blutzucker vor und nach			
				Nüchtern-Blutzucker	30′	45′	75′ nach der
1	Fr. Sp. 15 Jahre	Erysipel	Im Fieber	100,0	117,5	133,5	128
			Entfiebert	102,5	97,5	101,5	102,5
2	M. L. 45 Jahre	„	Im Fieber	98,0	114,0	133,0	168,5
			Entfiebert	88,0	105,0	103,0	100,0
3	K. Lehm. 58 Jahre	„	Im Fieber	84,5	118,0	124,0	136,0
			Entfiebert	97,0	98,5	104,0	106,0
4	K. K. 43 Jahre	„	Im Fieber	106,0	116,5	127,5	131,5
			Entfiebert	97,0	98,5	125,5	114,0
5	P. Sch. 17 Jahre	Scharlach	Im Fieber	81,0	139,0	136,5	126,0
			Entfiebert	95,0	107,0	110,5	104,0
6	A. B. 32 Jahre	„	Im Fieber	102,5	150,5	186,5	156,5
			Entfiebert	98,0	100,5	106,0	100,0
7	W. Zen. 22 Jahre	Angina	Im Fieber	102,0	104,0	116,0	125,0
			Entfiebert	98,0	99,5	103,5	100,5
8	O. Schr. 22 Jahre	Masern	Im Fieber	104,0	110,5	123,0	138,5
			Entfiebert	100,0	102,0	108,5	108,0
9	Ch. Buch. 40 Jahre	Thyphus	Im Fieber	99,5	120,5	142,5	168,5
			Entfiebert	96,0	98,5	104,5	112,0
10	K. Menz. 19 Jahre	Scharlach	Im Fieber	109,0	114,5	117,0	115,0
			Entfiebert	102,0	108,0	107,0	106,5
11	A. D. 19 Jahre	Diphtherie	Im Fieber	103,5	111,0	137,5	145,0
			Entfiebert	92,7	106,0	117,0	123,0

Scharlachpatient (Fall 6), bei dem neben negativer Urobilinreaktion auch die Urobilinogenreaktion nur schwach positiv war, der aber nach den anderen Funktionsprüfungen, besonders der Zuckerbelastung, zu urteilen, doch einen recht erheblichen Leberschaden aufwies. Aus dieser Beobachtung geht deutlich hervor, daß die Untersuchung auf Urobilinkörper im Harn allein nicht genügt, um mit Sicherheit eine Leberfunktionsstörung festzustellen, insbesondere läßt der negative Ausfall der Harnreaktion nicht den Schluß zu, daß keine Leberstörung vorliegt, sondern besagt nur, daß diese Teilleistung im Gallenfarbstoffwechsel intakt ist. Es müssen eben stets mehrere Partialfunktionen gleichzeitig untersucht werden, um einen möglichst großen Ausschnitt aus der als Ganzes nicht erfaßbaren Gesamtleistung zu überblicken. Demgegenüber wäre ein anderer Scharlachfall zu nennen (Fall 10), der starke Urobilinogen- und Urobilinreaktion im Harn zeigte, sich sonst aber in den anderen Partialfunktionen normal verhielt. Nach der Entfieberung habe ich niemals eine Vermehrung der Urobilinkörper im Harn gesehen.

Tabelle 1.

Lävulosebelastung			Ketonkörperspiegel im Blut in mg%		Bilirubinbelastung		Gallenfarbstoffe im Urin	
105′ Belastung	135′ Belastung	Steigerung in mg	Aceton	β-Oxy-Buttersäure	Endogenes Bilirubin in mg%	Zuwachswert in Proz.	Urobilinogen	Urobilin
134,5	136,5	36	2,4	4,75	0,69	18	+	+
97,0	99,0	0	2,1	5,25	0,61	6	—	—
187,5	156,5	83	3,4	9,8	0,56	19,6	+	+
—	—	17	2,3	5,3	0,54	7,6	—	—
141,0	126,0	57	1,89	6,0	0,70	24	+	—
100,0	99,0	9	2,3	6,1	0,51	9,6	—	—
133,0	128,5	27	1,58	6,62	0,72	18	+	±
106,0	99,5	27	2,1	5,2	0,59	8,3	—	—
125,0	103,0	50	2,04	5,62	0,67	11,8	+	+
100,0	102,5	15	1,24	2,75	0,59	7	—	—
152,0	153,5	84	3,12	7,25	0,63	13,6	+	—
101,5	100,0	8	—	—	0,54	3,5	—	—
118,0	117,5	23	—	—	0,51	12,4	+	—
98,5	99,0	5	—	—	0,49	1,4	—	—
128,5	130,0	34	3,17	9,22	0,70	13,5	+	—
106,0	105,5	8	1,94	3,87	0,57	7,5	—	—
170,5	159,0	71	3,37	6,50	0,68	25,7	+	+
106,0	101,5	16	2,56	—	0,59	9,5	—	—
117,5	116,5	8	—	—	0,45	9,6	+	+
107,5	106,0	6	—	—	0,51	9,1	—	—
159,0	132,6	56	2,66	7,87	0,67	12	+	+
118,0	93,0	31	1,53	3,75	0,53	6	—	—

Tabelle 2.

Partialfunktion	gestört	normal	Summe
Kohlehydratassimilation . . .	9	2	11
Bilirubinexkretion	10	1	11
Fettstoffwechsel	7	2	9

Eine zusammenfassende Übersicht der Einzeluntersuchungen (Tab. 2) zeigt, daß am häufigsten von den untersuchten 3 Partialfunktionen die Bilirubinexkretion gestört ist, es folgt an zweiter Stelle die Kohlehydratverarbeitung und schließlich die Veränderung im Fettstoffwechsel. Sieht man von der stets nachweisbaren Urobilinogenurie ab, so läßt sich einmal überhaupt keine Störung der Leberfunktion im akuten Stadium des Infektes ermitteln (Tab. 1, Fall 10), nur in einem Falle (Tab. 1, Fall 7) ist nur eine Partialfunktion, die Bilirubinexkretion, gestört, 2 Fälle weisen Abweichungen in 2 Teilfunktionen und 7 in allen 3 Teilfunktionen auf. Die geringe Zahl der untersuchten Kranken gestattet es nicht, eine statistische Verallgemeinerung über die Häufig-

keit von Leberstörungen im akuten Infekt zu geben, dazu müßte ein sehr großes Material zugrunde gelegt werden. Doch es fällt immerhin auf, daß unter 11 Kranken 7 eine Störung dreier Partialfunktionen aufweisen. Es darf deshalb wohl gefolgert werden, daß die Leberstörung im Infekt keineswegs zu den Seltenheiten gehört. Damit ist ein Ziel der unternommenen Untersuchungen erfüllt, die Bedeutung jeglicher Infektionskrankheit für den Ablauf des intermediären Leberstoffwechsels hervorzuheben und die Veränderung in den verschiedensten Partialfunktionen zu zeigen.

Aus den vorliegenden klinischen Untersuchungen geht hervor, daß im Verlauf von Infektionskrankheiten eine Leberschädigung in mehreren Partialfunktionen statthaben kann. Es taucht daher die Frage nach dem geschädigten Agens auf. Der erste Gedanke ist, daß die Erreger der Infektionskrankheit oder ihre Toxine die Urheber sind. Aber wir kennen nur von einem Teil der hier untersuchten Krankheiten den Erreger bzw. sein Toxin, so von der Diphtherie. Die Erreger z. B. der Masern oder des Scharlachs sind uns zur Zeit noch unbekannt. Von den bekannten Erregern sind bisher nur Typhusbacillen im Lebergewebe gefunden worden, und ob die Bacillen der erste Anlaß zu den anatomischen Veränderungen gewesen sind, läßt sich auch nicht mit Bestimmtheit sagen. Sind die Typhusbacillen einmal in die Blutbahn übergetreten, so werden ständig virulente Bacillen durch die Leber mit der Galle ausgeschieden und können etwa von der 2. Krankheitswoche an im Duodenalsaft und in der Blasengalle nachgewiesen werden, wie auch bei Bacillenträgern (u. a. *Stroebe*). Trotzdem sind in den pathologisch-anatomischen Veränderungen der Typhusleber, den sog. Typhusknötchen, selten Bacillen gefunden worden, und wenn überhaupt, dann nicht in den frischen Veränderungen, sondern nur in schon etwas älteren Krankheitsherden. Ferner wird die Annahme eines Bacilleninfarktes als Ursache der Veränderung von den Pathologen zurückgewiesen. Aber auch bei anderen Infektionskrankheiten sind pathologisch-anatomische Veränderungen in der Leber festgestellt worden, wie eingangs erwähnt wurde. Da würde uns die Annahme von dem Vorhandensein eines Toxins in der Erklärung der Leberschädigung weiterhelfen, denn wir wissen aus der experimentellen Pathologie und Klinik, daß die Leber von verschiedenen Giften besonders stark angegriffen wird; wir denken vergleichsweise an die Einwirkung z. B. des Phosphors und Alkohols, und ferner, daß die Leber bei der Entgiftung des Organismus eine große Rolle spielt. Neuerdings wird die toxische Wirkung von Eiweißabbauprodukten in der Leber besonders betont. *Kauffmann* und *Knittel* setzten einen künstlichen Eiweißzerfall bei Hunden durch Bestrahlung mit ultravioletten Licht. Bald darauf zeigte sich Urobilinogen im Urin der Versuchstiere. Die Tiere wurden

getötet und man sah bei der Sektion einen erheblichen Parenchymschaden an Magen und Leber. In diesem Zusammenhang interessieren nur die Untersuchungen Knittels an der Leber. Er konnte allgemeinen Glykogenschwund und vereinzelte Zellnekrosen nachweisen. Wir haben also hier einen Leberschaden durch abakteriellen Eiweißzerfall vor uns. Bekannt ist nun auch der Eiweißzerfall bei Infektionskrankheiten. Nach Untersuchungen von *F. Kraus* kann ein Patient mit Pneumonie pro Tag 500 g Muskelfleisch verlieren. Die systematischen Untersuchungen Loennings über den Eiweißzerfall bei Typhus, Scharlach, Diphtherie, Angina, Erysipel, Pneumonie und Influenza ergeben stets einen für jede Erkrankung typischen Eiweißzerfall. Als Maßstab für die Höhe des Eiweißabbaues galt dem Untersucher die Stickstoffausscheidung im Harn. Wir haben damit 2 wichtige Tatsachen, die uns eine Leberschädigung bei Infektionskrankheiten erklären: 1. der erhöhte Eiweißumsatz im Fieber und 2. die Leberschädigung durch körpereigene Eiweißabbauprodukte. Eine Glykogenverarmung der Leber infolge Hungers muß abgelehnt werden, da die Patienten regelmäßig und ausreichend mit kohlehydratreicher Kost ernährt wurden. Es bleibt also als sicheres ätiologisches Moment neben dem Einfluß der spezifischen Krankheitserreger bzw. ihrer Gifte an erster Stelle der schädigende Einfluß der körpereigenen Eiweißzerfallsprodukte zu nennen.

Der Grad des Leberschadens ist im großen und ganzen bedingt durch die Stärke der Infektion. Aus den Untersuchungen kann nicht geschlossen werden, daß der schädigende Einfluß eines bestimmten spezifischen Krankheitsstoffes auf die Leber ein stärkerer ist als der eines anderen. Es ist also gleich, ob wir einen Typhus oder Scharlach oder sonst eine der untersuchten Infektionskrankheiten nehmen, jeder Infekt, gleich welcher Ätiologie, kann je nach seiner Schwere einen stärkeren oder schwächeren Einfluß auf die Leberfunktion ausüben. Zuerst möchte ich die Fälle anführen, die normal verliefen, oder doch nur eine geringe Beeinträchtigung der Leberfunktion mit sich führten. Es handelt sich um eine Angina, einen Fall von Masern und einen Scharlach (Fall 7, 8 und 10). Alle 3 genannten Krankheiten boten klinisch ein absolut leichtes Bild, der Allgemeinzustand der Patienten war durch die Erkrankung nicht wesentlich beeinflußt und Komplikationen traten nicht auf. Dagegen kommt beim Vergleich der Untersuchungsergebnisse von den andern Patienten ein neuer Faktor hinzu, der neben der Schwere der Infektion wohl den größten Einfluß auf das Ausmaß der Leberschädigung ausübt, nämlich das Alter und die früheren Krankheiten der Patienten. Betrachten wir zunächst die 4 Erysipelfälle. Dem klinischen Bilde nach zu urteilen verlief bei Fall 1 das Erysipel am schwersten (sehr hohes Fieber, über 8 Tage anhaltend, daran anschlie-

ßend ein schweres Rezidiv). Es handelt sich aber um einen 15jährigen Patienten, der in seinem Leben noch nie eine Krankheit durchgemacht hatte. Dieser Umstand, wie das jugendliche Alter und die große Reservekraft der Leber bedingen es, daß die Funktionsstörungen bei ihm nur ein geringes Ausmaß hatten. Anders steht es im Fall 2 und 3. Hier waren ältere Menschen erkrankt, von denen der eine (Fall 2) früher eine trockene Pleuritis und eine Keratitis, und der andere (Fall 3) 3mal eine Pneumonie durchgemacht hatten. In gleichem Sinne scheint es uns bei Fall 6 beachtenswert, daß bei einem verhältnismäßig leichten Scharlach eine ausgesprochene Störung in der Kohlehydratverwertung auftrat, denn der Patient hatte früher eine Lues durchgemacht (WaR. im Blut jetzt negativ). Es muß aus diesen Beobachtungen gefolgert werden, daß frühere Leberschäden, auch wenn sie funktionell beurteilt nach unseren allerdings mit Rücksicht auf die Gesamtleistung der Leber als unzureichend zu bezeichnenden Funktionsprüfungen, ausheilen, von wesentlicher Bedeutung für das Ausmaß einer späteren Funktionsstörung bei erneuter Einwirkung leberschädlicher Gifte sind.

Die Prognose der Leberschädigung ist in den meisten Fällen günstig zu stellen. Selbst die Patienten, die im Fieber zum Teil erhebliche Störungen in den Partialfunktionen der Leber aufwiesen, zeigen nach der Entfieberung keinerlei Abweichungen in der Leberfunktion. Jedoch konnten wir einmal eine Leberfunktionsstörung auch längere Zeit nach dem Abklingen der Krankheit feststellen (Fall 11). Dieser Befund weist auf die Bedeutung der Infekte bei der Entstehung eines chronisch manifesten Leberleidens hin. Es wird schwierig sein, einmal an einem Einzelfall den Anteil gehäufter Infekte für das Zustandekommen eines anatomisch nachweisbaren Leberschadens exakt stoffwechselmäßig zu verfolgen, jedoch dürfen die Infektionsschäden der Leber z. B. für die Entstehung einer Lebercirrhose im Verein mit anderen hepatotropen Noxen nicht unterschätzt werden.

Zur Vervollständigung möchte ich hier noch 2 Fälle erwähnen, die schwer toxisch verliefen und wo die Patienten auf der Höhe des Infektes ad exitum gekommen sind. Wegen der Schwere der Infektion und des außerordentlich schlechten Allgemeinbefindens wurden bei den Patienten keine Funktionsprüfungen vorgenommen. Das eine Mal handelte es sich um eine hoch fieberhafte Angina bei einem jungen Menschen von 18 Jahren. Das Allgemeinbefinden des Patienten verschlechterte sich zusehends, jede Therapie war erfolglos, am 5. Krankheitstage trat ein Ikterus auf und kurz darauf kam der Patient ad exitum. Die Sektion ergab akute gelbe Leberatrophie. Einen ähnlichen Fall hat *Stroebe* beschrieben. Hier kam bei einem 43 Jahre alten Kellner ein schweres Gesichtserysipel zu einer Alkoholschädigung der Leber

hinzu. Auch hier trat ein Ikterus auf und der Patient starb im Coma hepaticum. Ebenfalls wird von *McNee* auf die Bedeutung früherer Infekte, besonders der Grippe, für das Zustandekommen der Leberatrophie hingewiesen.

Zusammenfassend kann über die Leberschädigung also gesagt werden, daß sie bei Infektionskrankheiten in den meisten Fällen nur vorübergehend sind. Der Grad der Störung, der bis zur vollständigen Atrophie führen kann, ist sowohl durch die Schwere des Infektes, als auch ganz besonders durch früher stattgehabte Schädigungen des Organes bedingt.

Zum Schluß wäre noch die Frage zu erörtern, ob derartige Schädigungen des Leberparenchyms therapeutisch zu beeinflussen sind. Wie wir oben gesehen haben, muß man als Urheber der Schädigung einmal die körpereigenen Eiweißzerfallsprodukte und ferner Bakterien oder deren Toxine annehmen. Hier hilft uns wieder die experimentelle Pathologie. Es ist möglich, durch Phlorrhizindarreichung bei einem Versuchstier vollkommenen Glykogenschwund der Leber und sekundäre Fettinfiltration zu erreichen, wenn man das Tier während des Versuches hungern läßt. Wird es dagegen gut und vor allem mit kohlehydratreicher Kost ernährt, tritt nur der bekannte Phlorrhizindiabetes auf und die Leber bleibt unversehrt (*Rosenfeld*). Wir haben also durch Kohlehydratzufuhr die Möglichkeit, einer Glykogenverarmung der Leber zu steuern, ja sogar gänzlich zu verhindern. In der Klinik ist deshalb vor allem bei der Behandlung des Ikterus die Insulintraubenzucker-Therapie jetzt allgemein eingeführt worden (*v. Bergmann*). Ebenso muß bei Infektionskrankheiten durch reichliche Kohlehydratzufuhr, sei es in Form einer mehlreichen Diät, als Zuckerklysma oder bei ganz schweren Fällen als intravenöse Traubenzuckerinfusion evtl. in Verbindung mit kleinen Insulindosen, eine Schonungstherapie der Leber getrieben werden. Es wird zwar nicht gelingen, die mit feineren funktionellen Methoden nachweisbare Leberstörung im akuten Infekt zu verhindern, jedoch ihren Grad wesentlich abzuschwächen, woraus dem Gesamtorganismus bei der Überwindung eines akuten Infektes und zur Beseitigung von Folgezuständen ein wesentlicher Nutzen erwächst.

Literaturverzeichnis.

Andresen u. *Schmidt*, Klin. Wschr. **1927**, Nr 5. — *v. Bergmann, G.*, Verh. Ges. Verdgskrkh. **1929** — Ther. Gegenw. **1928**. — *Bittdorf, M.*, u. *M. Frhr. v. Falkenhausen*, Dtsch. Arch. klin. Med. **135** (1921). — *Elkeles* u. *Heimann*, Ebenda **155/158** — Klin. Wschr. **1928**, Nr 18. — *Fahr, Th.*, Klin. Wschr. **1931**, 20. — *Freund* u. *Marchand*, Dtsch. Arch. klin. Med. **110** (1913). — *Freund, J.*, Klin. Wschr. **1932**, 815. — *Fuhuda* u. *Itabeski*, Z. exper. Med. **76** (1931). — *Gottschalk* u. *Strecker*, Klin. Wschr. **1922**, 2467. — *Grafe*, Verh. Ges. Verdgskrkh. **1929**. — *Grüber, Georg B.*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Leberband.

1931. — *Hetényi* u. *Pogányi*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 9. — *Hetényi* u. *Liebmann*, Klin. Wschr. **1922**, 1204. — *Hildebrandt*, Z. klin. Med. **1906**, 351. — *Kostyál, L. v.*, Z. Kinderheilk. **50** (1930). — *Knittel*, Inaug.-Diss. Berlin 1929. — *Kraus, F.*, v. Noorden, Handbuch des Stoffwechsels. — *Lade*, Arch. Kinderheilk. **70** (1922). — *Lepehne*, Dtsch. Arch. klin. Med. **135** (1920). — *Loening*, Klin. Jb. **1907/08**. — *Peters, Heinicke* u. *de l'Epsin*, Z. exper. Med. **77** (1931). — *Posselt*, Erg. Path. II **17** (1915). — *Rolleston, Sir Humphry* and *John William McNee*, Diseases of Liver, Gall-Bladder and Bilé. Ducts. London Macmillan and Co. 1929. — *Rosenfeld, Lilly*, Z. Kinderheilk. **51** (1931). — *Rosenfeld*, zit. nach C. Oppenheimer, Handbuch der Biochemie. **3** (1), 199. — *Sarninghausen*, Med. Klin. **1920**, 1204. — *Scherk*, Z. klin. Med. **112** (1930) — Z. exper. Med. **64** (1930). — *Schirokauer*, Berl. klin. Wschr. **1912**, 500. — *Seelig*, Z. klin. Med. **110**. — *Sick*, Münch. med. Wschr. **1931**, 609. — *Schlossmann*, Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler. **2** (1931). — *Snapper* u. *v. Crefeld*, Kraus-Brugsch. **5**. Erg.-Bd. — *Stroebe*, Z. klin. Med. **118** (1931); **119** u. **120** (1932). — *Schottmüller*, Klin. Wschr. **1931**, 17. —*Tallermann, Kenneth H.*, Amer. J. Dis. Childr. **30** (1925).

Lebenslauf.

Ich, *Harro Vogt,* bin am 22 Mai 1906 als Sohn des Lehrers Theodor Vogt und seiner Ehefrau Sabine geb. Vierit; zu Prenzlau i. d. Uckermark geboren. Den ersten Schulunterricht erteilte mir mein Vater. Im Jahre 1916 kam ich auf das staatl. Luisengymnasium zu Berlin, an dem ich zu Ostern 1926 das Zeugnis der Reife erhielt. Danach widmete ich mich dem medizinischen Studium, das ich ausschließlich an der Universität Berlin absolvierte. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich nach 4 Semestern, Ostern 1928, und nach weiteren 6 Semestern, am 8. August 1931, das medizinische Staatsexamen. Vom 12. August 1931 bis 12. August 1932 war ich als Medizinalpraktikant an der II. Med. Klinik der Charité tätig. Am 12. August erhielt ich die Approbation als Arzt und bin z. Zt. Volontärassistent auf der Hautklinik der Charité (Dir. Prof. Dr. Frieboes).